

**Results:** Chronic rofecoxib treatment reduced infarct size per se (rofecoxib+isch: 23.29±3% vs. control: 42.97±4.4%) and did not affect the cardioprotective effect of ischemic preconditioning (rofecoxib+IPC 13.59±1.3% vs. control+IPC: 19.20±5.2%).

**Conclusion:** We found that rofecoxib has direct cardioprotective property on ischemia-reperfusion injury. Due to this effect of the model substance, our test system is not suitable for prediction of hidden cardiotoxicity thus further methodological studies are needed.

## A HEMOGLOBIN ÉS BOMLÁSTERMÉKEI GÁTOLJÁK A SZÉRUM- ÉS A SZÖVETI ACE-AKTIVITÁST

Csongrádi Alexandra<sup>1</sup>, Mátyás Sike Ivetta<sup>1</sup>, Csipő Tamás<sup>1</sup>,

Tóth Attila<sup>1</sup>, Papp Zoltán<sup>1</sup>, Szerafin Tamás<sup>2</sup>, Fagyas Miklós<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DE ÁOK, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>DE KK, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

**Kulcsszavak:** hemoglobin, bomlástermékek, gátlás, ACE-aktivitás

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kulcsfontosságú a vérnyomás szabályozásában. Túlzott aktivitása hipertóniához, illetve számos kardiovaszkuláris betegség kialakulásához vezethet, amelynek szuppressziója az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) aktivitásának gátlásán keresztül is megvalósulhat.

A szabad hemoglobin és bomlástermékei képesek csökkenteni a szérumban és a rekombináns ACE-aktivitást, in vitro. Munkánk során ezen endogén inhibitorok gátlásának típusát határoztuk meg, továbbá a szabad hemoglobin szöveti endotel felszínén jelenlévő ACE-ra kifejtett hatását vizsgáltuk humán vena saphena érgyűrűkön.

Az ACE-aktivitás mérését fluoreszcens kinetikai módszerrel végeztük el, míg a szöveti ACE gátlóhatóságát koronária bypass (CABG) műtétekből (n=14) származó vena saphena érgyűrűkön (n=20), izometrikus miográfián vizsgáltuk.

Lineweaver-Burk-féle kettős reciprok ábrázolással a hemoglobin és bomlástermékei (hem, biliverdin, konjugált és konjugálatlan bilirubin, protoporfirin IX) által kifejtett gátló mechanizmus hátterében nem kompetitív gátlást azonosítottunk (közös X-tengelyi metszéspont). A humán vena saphena erekben végzett mérések során 0,5 g/l hemoglobin jelenlétében angiotenzin I hozzáadásával (n=10 érgyűrű) az erek kontraktilitásának mértéke szignifikánsan csökkent a kontrollcsoportéhoz képest (norepinefrinhez viszonyított relatív erő hemoglobin nélkül; n=10 érgyűrű) (relatív erő: 39,49±7,138%, kontroll: 79,25±5,699%, p=0,0004). A kontrakció (kontroll: 0,1748±0,03792 mN/sec; 0,1520±0,04030 mN/sec, p=0,6849) és a deszenzitizáció (kontroll: 5,097±1,042 uN/sec; 6,475±0,9646 uN/sec, p=0,3445) kinetikájában nem találtunk különbséget.

Eredményeink alapján a hemoglobin és bomlástermékei nem kompetitív módon csökkentik a szérumban ACE-aktivitást, továbbá a szabad hemoglobin képes gátlani a szöveti ACE-aktivitást is, ezzel jelentősen csökkentve a RAAS aktivitást, in vivo.

## HEMOGLOBIN AND IT'S DEGRADATION PRODUCTS AFFECT TO SERA AND TISSUE ACE-ACTIVITY

Alexandra Csongrádi<sup>1</sup>, Ivetta Mátyás Sike<sup>1</sup>, Tamás Csipő<sup>1</sup>,

Attila Tóth<sup>1</sup>, Zoltán Papp<sup>1</sup>, Tamás Szerafin<sup>2</sup>, Miklós Fagyas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Clinical Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

<sup>2</sup>Institute of Cardiology and Heart Surgery, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen

**Keywords:** hemoglobin, degradation products, inhibition, ACE-activity

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important role in the regulation of the blood pressure. Increasing activity of this system may lead to hypertension and contribute to the development of several cardiovascular diseases which can be suppressed by the inhibition of the angiotensin-converting enzyme (ACE).

The cell-free hemoglobin and its degradation products are able to decrease the ACE-activity of sera and recombinant ACE, in vitro. In this study, the type of inhibition of these endogenous molecules were determined, as well as the effect of cell-free hemoglobin to the tissue ACE-activity on saphenous vein rings.

ACE-activity was determined by a fluorescent kinetic assay, while the inhibition of tissue ACE-activity was tested on saphenous vein rings (n=20) remained from coronaria arteria surgery (CABG; n=14) using isometric myograph system.

At the background of the inhibitor mechanism generated by hemoglobin

and its degradation products (heme, biliverdin, conjugated and unconjugated bilirubin, protoporphyrin IX) was identified with Lineweaver-Burk double reciprocal plot as non-competitive inhibition (common X-axis intersection point). During the measurements using saphenous veins the contractility elicited by angiotensin I in the presence of 0.5 g/L hemoglobin (n=10 venous rings) was significantly decreased compared to the control group (relative strength compared to norepinephrine: 39.49±7.138%, 79.25±5.699%; n=10, p=0.0004, respectively). Differences between the kinetics of the contraction (control: 0.1748±0.03792 mN/sec; 0.1520±0.04030 mN/sec, p=0.6849) and desensitization (control: 5.097 ± 1.042 uN/sec; 6.475±0.9646 uN/sec, p=0.3445) were not found. Our findings suggest that hemoglobin and its degradation products decrease ACE-activity of sera as a non-competitive manner, moreover the cell-free hemoglobin is able to inhibit the tissue ACE-activity, thus significantly decreases the activity of RAAS as well, in vivo.

## A NÁTRIUM-NITRIT MITOKONDRIÁLIS MORFOLÓGIÁRA ÉS KALCIUMSZINTRE GYAKOROLT KÉSŐI HATÁSA ALTATOTT KUTYAMODELLBEN

Demeter-Haludka Vivien<sup>1</sup>, Kovács Mária<sup>1</sup>, Petrus Alexandra<sup>2</sup>,

Patai Roland<sup>3</sup>, Siklós László<sup>3</sup>, Muntean Danina<sup>2</sup>, Végh Ágnes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SZTE ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

<sup>3</sup>MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biofizikai Intézet, Molekuláris Neurobiológiai Kutatóegység, Szeged

**Kulcsszavak:** nátrium-nitrit, mitokondrium, iszkémia/reperfúzió, aritmia

Korábbi kísérleteinkben igazoltuk, hogy altatott kutyákban a nátrium-nitrit (NaNO<sub>2</sub>) 24 órával az iszkémia/reperfúzió (I/R) előtt alkalmazva számottevő antiaritmiás hatással rendelkezik. Jelen kísérleteinkben célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, vajon ez a késői kardioprotektív hatás összefüggésbe hozható-e a mitokondriumok szerkezetében, illetve kalciumtartalmában bekövetkező változásokkal. Kísérleteinket klóralóz-uretán keverékkel altatott kutyák három csoportjában végeztük. Öt állat szolgált álműtött kontrollként (műteti beavatkozás iszkémia nélkül), míg 10-10 kutyában 24 órával a fiziológiai sóoldat (iszkémiás kontroll) vagy a NaNO<sub>2</sub> (0,2 µmol/kg/min) intravénás infúzióját követően, a bal koszorúér elülső ágának 25 perces lefogásával iszchémiát idéztünk elő, amelyet gyors reperfúzió követett. A reperfúzió 2. percében vett szövetmintákban a feldolgozást követően, vizsgáltuk a mitokondriumok morfológiáját (terület, kerület, Feret-átmérő, kerekesség), illetve a teljes és mitokondriális kalciumdepozitok számát transzmissziós elektronmikroszkópia segítségével. Az álműtött kontrollhoz képest, I/R hatására számottevő morfológiai változásokat észleltünk a mitokondriumokban; területük, kerületük és Feret-átmérőjük szignifikánsan csökkent, míg a kerekességük nőtt. NaNO<sub>2</sub> adása ezeket a változásokat jelentős mértékben csökkentette. I/R hatására ugyancsak emelkedett mind a totális, mind a mitokondriális kalciumdepozitok száma, amelyet a NaNO<sub>2</sub> szignifikánsan csökkentett. Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a NaNO<sub>2</sub>, 24 órával az I/R előtt adott infúziója, az I/R okozta mitokondriális szerkezeti változásokat módosítani képes; megőrzi a mitokondriumok szerkezetét és csökkenti a kalcium sejtben és mitokondriumban történő felhalmozódását. Mindezen hatások összefüggésbe hozhatóak a NaNO<sub>2</sub> aritmiákra gyakorolt kedvező hatásával.

## CHANGES IN MITOCHONDRIAL MORPHOLOGY AND CALCIUM 24H AFTER SODIUM NITRITE ADMINISTRATION IN ANAESTHETIZED DOGS

Vivien Demeter-Haludka<sup>1</sup>, Mária Kovács<sup>1</sup>, Alexandra Petrus<sup>2</sup>,

Roland Patai<sup>3</sup>, László Siklós<sup>3</sup>, Danina Muntean<sup>2</sup>, Ágnes Végh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Medical School, University of Szeged, Szeged

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, "Victor Babes"

University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

<sup>3</sup>Neuronal Plasticity Research Group, Institute of Biophysics, Biological Research Centre, Hungarian Academy of Sciences, Szeged

**Keywords:** sodium nitrite, mitochondria, ischaemia/reperfusion, arrhythmia

We have just recently reported that the infusion of sodium nitrite (NaNO<sub>2</sub>) 24h prior to an ischaemia/reperfusion (I/R) challenge, results in marked